Ueber die Digitalis, ihre Glykoside und den physiologischen Wirkungswert derselben.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

VON

Mohammed Salem
aus Alexandrien.

Tag der Promotion: 15. August 1914.

Emil Ebering, Berlin NW., Mittelstr. 39.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Heffter.**

Meiner Mutter

Die Digitalisblätter sind erst durch Withering in Birmingham im Jahre 1775 in die Therapie eingeführt. Seitdem sind sie eine unentbehrliche Arznei geworden. Trotz der sehr ausgedehnten Bemühungen ist es bis jetzt nicht gelungen, aus den Blättern eine einheitliche, wirksame Substanz zu gewinnen, die die Digitalisblätter zu ersetzen vermag. Viele Forscher*, wie Homolle, Quevenne, Walz, Nativelle, Schmiedeberg und Kiliani, haben verschiedene Arbeiten veröffentlicht und aus diesen ist zu ersehen, daß in der Digitalispflanze verschiedene Glykoside vorhanden sind. Was die qualitative oder quantitative physiologische Wirkung anbetrifft, so ist diese stark variierend.

Eine genauere Betrachtung der chemischen Zusammensetzung und die physiologische Wirksamkeit der Digitalis und ihrer Glykoside ist unbedingt nötig, bevor man auf die praktische Verwendung und Wertbestimmung der Droge eingeht.

---

* Homolle, Journal de pharmacie et de chimie 1845, I, p. 57. Homolle-Quevenne, Gazette des Hôpitaux 1850, p. 53; Union Médicale 1851, p. 69. Walz, Jahrbuch für praktische Pharmacie, Bd. 14, p. 20; Bd. 21, p. 29; Bd. 24, p. 86. Nativelle, Journal de Pharmacie et de chimie 1869, I, p. 255; 1872, II, p. 430; 1874, II, p. 81. Schmiedeberg, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1875, p. 16. Kiliani, Archiv der Pharmazie 1892, p. 250; 1896, p. 273, 481; 1897, p. 425. Bericht der deutschen chemischen Gesellschaft, Berlin 1890, p. 1555; 1891, p. 339 u. 3951; 1898, p. 2454; 1899, p. 2196 u. 2201.

Die einzelnen Autoren haben verschiedene Nomenklaturen eingeführt, die zu einer Verwirrung auf diesem Gebiet geführt haben. Das erste Glykosid, das einen therapeutischen Wert erworben hat, ist das Digitalin, welches im Jahre 1845 von Homolle aus den Blättern der Digitalis purpurea hergestellt wurde. Homolles Vorgänger auf diesem Gebiete waren Bidault, Planavia, Leroyer, Rein, Haase, Welding, Dulong, Henry, Quevenne und Tromsdorff. Die Methode Homolles zur Gewinnung seines Digitalin war dieselbe, die man früher zur Isolierung von glykosidartigen Pflanzenstoffen angewendet hat (eine Alkohol-Aether-Behandlung der Blätter). Später sind weitere Untersuchungen von Homolle und Quevenne gemeinschaftlich geführt worden und es ist ihnen gelungen, das Digitalin in drei verschiedene Körper zu zerlegen: le digitalin (unlöslich), la digitaline (löslich), digitalose (unlöslich).

Von den mannigfachen in Vorschlag gebrachten Methoden für die Wertbestimmung der Digitalis ist in der letzten Zeit die bekannteste und am meisten geübte auf dem Kontinent die Methode von C. Focke, die in den späteren Jahren von ihm selbst und gleichzeitig von anderen verschiedene Veränderungen erfuhr. Digitalisblätter V. (valor) = 4 ist die Bezeichnung, die von Focke eingeführt wurde. Man trifft im in- und ausländischen Handel zahlreiche Präparate mit der Bezeichnung z. B. Folia Digitalis titrata V. = 4. Natürlich kann es sich hier nicht um den Wert der Blätter selbst handeln, sondern um das aus ihnen aufgestellte Präparat, ein Infus, Tinktur oder Extrakt. Man kann von einer Wirkung der Blätter reden, wenn der ganze Gehalt an wirksamen Stoffen extrahiert wird und zur Wertbestimmung gelangt.

Man begegnet außerdem Spezialitäten im Handel mit der Bezeichnung 1 ccm entspricht 1,5 g Folia Digitalis titrata. Es handelt sich hier wieder um dieselben Fehler. In den verschiedenen Ländern sind mehrere interessante Arbeiten zur physiologischen Wertbestimmung der Digitalis veröffentlicht. Die ersten Arbeiten stammen aus Nordamerika. E. M. Houghton aus Detroit in Michigan war der erste, der im Jahre 1894 die physiologische Prüfung des Herzmittels vornahm. Im Jahre 1898 sind zwei Arbeiten, eine von Houghton (Journ of Americ. Med. Assoc.) unter Kuschney, wenige Monate später eine andere Arbeit von Jaquet, veröffentlicht. Die beiden Autoren haben die Priorität, zuerst eine Wertbestimmungsmethode für die Digitalis-Droge ausgearbeitet zu haben. Sie hatten die kleinste herztoxische Dosis für den Frosch zur Wertbestimmung vorgeschlagen. Im Jahre 1901 hat G. R. Gottlieb auf dem Kongreß für innere Medizin die Notwendigkeit einer physiologischen Kontrolle der Digitalis geäußert. Er hat auch die Ein-Stunden-Methode zu der Wertbestimmung vorgeschlagen. Im Jahre 1902 wurde in drei deutschen pharmakologischen Instituten gleichzeitig, ohne daß eines von dem anderen Kenntnis hatte, eine Methode vorgeschlagen, um die Wirkungsstärke der Digitalispräparate an Fröschen zu bestimmen. Diese Arbeiten bestätigten die schwankende Wirkungsstärke der Blätter und begründeten die Forderung, die schon mehrfach von den Pharmakologen aufgestellt wurde, und zwar, daß nur ein Präparat von konstantem und kontrollierbarem Wirkungswert in den Handel kommen darf. Wenn man die verschiedenen Methoden der Digitaliswertbestimmung vergleicht, kann man diese in drei hauptsächliche Methoden gruppieren. Die übrigen sind nur

entstanden mehr oder weniger aus schon vorhandenen Gruppen, nämlich: 1). Die toxische Methode. Hier können Frösche, Meerschweinchen oder einige von den höheren Tieren gebraucht werden. 2). Die Methode, wo das Froschherz entweder isoliert oder einfach freigelegt und dessen systolischer Stillstand beobachtet wird. In der Fockeschen Methode kommt dieser Stillstand zwischen 7 und 20 Minuten zustande. In den anderen ähnlichen Methoden ist eine Zeit von ein, zwei oder mehreren Stunden nötig, um diesen Stillstand zu erzielen. Die dritte Klasse besteht aus diesen Methoden, die eine relative Wirkung auf den Blutdruck der höheren Tiere vergleichen. Das Prinzip der Methoden der zweiten Gruppe ist, die kleinste Dosis einer Lösung von Digitalissubstanz zu bestimmen, welche imstande ist, nach der Injektion in die Lymphsäcke des Frosches innerhalb einer bestimmten Zeit das Herz zum systolischen Stillstand zu bringen. Die Beobachtungszeit selbts ist verschieden gewählt; Ziegenbein nahm zwei Stunden, Fränkel, Famulener und Lyons* begrenzten die Beobachtungszeit auf eine Stunde. Andere beendeten den Versuch schon nach einer halben Stunde. Die Ein-Stunden-Methode soll aber ein bequemeres Zeitmaß sein, wie sie nachmals von Edmunds und Hale, E. Weiß und Lehnert und Löb bei ihren ausführlichen Untersuchungen zur Empfehlung kommt**. Eine Froscheinheit ist nach Gottlieb diejenige Menge eines Präparates, die gerade

---

* Famulener und Lyons, Proc. Am. Pharm. Ass. Phila 1902, I, 415.

** Edmunds und Hale, Hygienic-labarotoric Bulletin 1908, Nr. 48. Ed. Weiß, das österreichische Sanitätswesen zur Beilage 22. Lehnert und Löb, Therap. M. H. März 1914.

innerhalb einer Stunde bei der überwiegenden Mehrzahl der angewandten Frösche zum systolischen Herzstillstand führt. Auch die ältesten Versuchsarbeiten von Houghton, Jaquet und Bührer (Inaug.-Dissert. Basel 1900) beruhen auf demselben Prinzip, das ist die Bestimmung der kleinsten herztödlichen Dosen aber in der Zeit von zwölf Stunden resp. vierundzwanzig Stunden. Focke* hat zahlreiche Arbeiten über die physiologische Wertbestimmung der Digitalis veröffentlicht. Es handelt sich bei der Fockeschen Methode nicht um die kleinste wirksame Dosis als Maß der Wirkungsstärke, sondern die Wirkungszeit einer mittelgroßen Gabe, die nach der Stärke des Präparates zwischen 7 und 20 Minuten den Herzstillstand herbeiführt. Verschiedene Untersucher, wie Edmunds und Hale, E. Weiß, Burmann, Lutzkaja, haben mit der kurzzeitigen Methode von Focke keine übereinstimmenden Werte erhalten können. Schmiedeberg und andere halten diese kurzzeitige Methode für prinzipiell verfehlt, da die Beobachtungszeit sehr kurz ist, um 1) die Resorptionszeit und Wirkungszeit des injizierten Giftes auseinanderzuhalten. Schmiedeberg und Straub wollen nicht den ganzen Frosch zur Wertbestimmung der Digitalis verwenden, sondern halten das isolierte und künstlich durchströmte Froschherz sicher für rationeller. Es ist kein Zweifel, daß bei diesem freilich gleichmäßigere Ergebnisse erhalten werden; hier fallen viel weniger Herzen auf der Reihe als Frösche bei der Injektion in den Lymphsack. Weizsäcker** hat eine besondere regelmäßige Reaktion der Froschherzen erzielt. Er hat bei der künstlichen Durchströmung das Herz sich nicht spontan kon-

---

* Die Methode von Focke. Archiv der Pharm. 1903, 241, H. 2.

** Arch. f. Path. u. Pharm. 1913, 72, S. 282.

trahieren lassen, sondern es mit stets gleicher Frequenz gereizt und hat gezeigt, daß der Eintritt des Stillstandes je nach der Reizfrequenz differieren kann. Ebenso ist ein wichtiger Faktor die Erhöhung der Außentemperatur; eine Erhöhung um wenige Grade verursacht eine erheblich schnellere Vergiftung. Deshalb ist es kein Wunder, daß, wenn man die verschiedenen Bestimmungen der verschiedenen Autoren vergleicht, ein Präparat einmal den Angaben der Fabrikanten entspricht und dasselbe Präparat ein andermal ein minderwertiges Resultat gibt. Deshalb sind in der letzten Zeit verschiedene Präparate, die im Sommer untersucht waren, minderwertig erschienen, sogar um 50 % schwächer; z. B. waren die von Lehnert und Löb, im Mai und September untersuchten Digipuratum-Ampullen unterwertig und die im Winter geprüften hochwertig. Dies hängt von der Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der Frösche im Mai und September ab, und umgekehrt im Winter. Deshalb ist es unbedingt nötig, die Jahreszeit genügend zu berücksichtigen und zweitens sich nicht mit einer ungenügenden Anzahl von Fröschen zu begnügen. Die Sterilität der Lösung spielt eine große Rolle. Pathogene Keime erklären gleichfalls eine Fehlerquelle. Das isolierte Herz nach Straub kann ein einheitlicheres Resultat geben, nur daß hier die harzigen Elemente in den Digitalisblättern zu Boden fallen und natürlich etwas von den aktiven Bestandteilen enthalten, und dadurch wird eine verschiedene Konzentration der Lösung hervorgerufen. 2). Die untere Schicht der giftigen Lösung kommt allein mit der Herzwand in Berührung. Der physiologische Wirkungswert einer Droge oder ihres galenischen Präparats oder einer reinen Substanz spielt für die verwendete Methode

besonders bei der Digitalis die wichtigste Rolle. Für die Wertbestimmung der Digitalis sind viele Methoden* in Vorschlag gebracht. Die Prüfung der Resultate der verschiedenen Methoden ist für sich ein Studium geworden, um finden zu können, ob die eine einen merklichen Vorteil über die andere besitzt und, was viel wichtiger ist, zu sehen, ob die verschiedenen Methoden etwas von ähnlichen Resultaten geben werden. C. W. Edmunds Walles und Worth Hale haben sich zuerst mit dem Vergleich der verschiedenen Methoden beschäftigt. Sie haben neun Präparate von Digitalis geprüft und wenn man ihre verschiedenen Tabellen vergleicht und die verschiedenen Resultate zusammenfaßt, erscheint, daß doch eine leichte Aehnlichkeit in den Resultaten der verschiedenen Methoden vorhanden ist. Es ist allerdings sehr erklärlich, daß die Faktoren bei den verschiedenen Methoden verschieden sind, besonders bei den verschiedenen Tieren. 1) Die Versuchstiere reagieren verschieden zu den verschiedenen Präparaten. 2) Die Ursache des Todes ist nicht immer dieselbe bei den verschiedenen Tieren, z. B. war eine künstliche Atmung nötig bei Meerschweinchen und Ratten, um eine Herztätigkeit im Gange zu halten, und dies ging so lange als diese künstliche Atmung anhielt. Noch zu erwähnen wären die verschiedenen Digitalislösungen; eine mag sehr schwach wirken auf das Herz und doch Produkte von Digitalis enthalten, welche eine typische Wirkung auf die Medulla üben

---

* Ihre Zusammenstellung findet sich bei: Focke, Arch. d. Pharm. 1910, S. 365. Worth Hale, Digitalis standardization and the variability of crude and of medicinal preparations. Bull. Nr. 74, Hygienic Lab. U. S. P. H. and Mar. Hosp. Service, Washington 1911 (53 Seiten).

und zum Tode führen. Die Methode, die gebraucht wurde, die minimal letal tödliche Dose für die höheren Tiere zu bestimmen, ist nicht für die physiologische Wertbestimmung der Digitalis verwendbar. Auch bei der Blutdruckmethode arbeitet man mit Substanzen, die ebenso auf die Gefäßwand als auf das Herz eine starke Wirkung üben. Es entsteht hier wieder ein anderer Faktor, welcher, wenn man auf dem ganzen Frosch arbeitet, allerdings sehr schwer zu vermeiden ist.

Auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Prof. Heffter habe ich es unternommen, die folgende Methode zu meiner Digitalispräparaten-Wertbestimmung zu verwenden. Zwei Kanülen und ein Verbindungsstück kommen in Betracht. Die Kanüle *A* wird in den Venensinus (Sinus Venosus) des Frosches eingeführt und fest unterbunden. Die Kanüle *B* wird in eine Aorta eingeführt und unterbunden, die zweite Aorta wird einfach unterbunden. Das Verbindungsstück wird durch ein Gummiröhrchen an *B* angesetzt und ihr freier Teil ragt in Kanüle *A*. Vor der Herausnahme des Herzens sind die Lungen jede an ihren Hilus festzubinden. Auf diese Art hat man ein vollkommen geschlossenes Zirkulationssystem. Das Herz wird zuerst mit Ringerlösung gewaschen und von seinem Blut befreit. Als Flüssigkeit für die Verdünnung und Lösung der Digitalispräparate kommt die Ringerlösung in Betracht. Allerdings werden nur wasserlösliche Verbindungen zum Untersuchen möglich, oder solche, die in höchstens 0,5 % alkoholhaltige Ringerlösung gelöst bleiben können; z. B. Digitoxin Merck. Ich habe versucht, die Wirkung des Alkohols am isolierten Herzen zu beobachten, und fand, daß eine 0,5 % alkoholhaltige Ringerlösung keine be-

deutende Wirkung auf das isolierte Zirkulationssystem gehabt hat. Meine Untersuchungen, welche in dieser Arbeit berichtet werden, umfassen:

I.

Folia Digitalis

von der Firma Caesar & Loretz.

1. Folia Digitalis titrata pulvis mittelfein 1913 Valor = 4,0.
2. Folia Digitalis Harzer 1913 mit der Bezeichnung XX.
3. Folia Digitalis Harzer 1913 mit der Bezeichnung XVI.
4. Folia Digitalis Harzer 1912.
5. Folia Digitalis Thüringer 1912.

II.

Galenische Digitalispräparate.

1. Tinctura Digitalis der deutschen Pharmakopoe, von von verschiedenen Apotheken in Berlin; z. B.: A, B, C, D.
2. Tinctura Digitalis titrata V. = 4 mit 70% Alkohol 1 : 10, d. h. eine mit titrierten Blättern von mir bereitete Tinktur nach dem deutschen Arzneibuch, 5. Auflage.

III.

Digitalisinhaltsstoffe.

1. Digitoxin Merck.
2. Digalaen-Digitoxin solubile Cloetta.

IV.

Digitalisspezialitäten.

1. Digitalis dialysat. Golaz titrata.
2. Digitalisatum, Bürger.
3. Digipuratum, Knolle.
4. Digifolinampullen, Marke Ciba.

Bevor die Resultate meiner Untersuchungen betrachtet werden, möchte ich darauf hinweisen, daß die folgenden Faktoren bei allen meinen Untersuchungen konstant waren, nämlich:

1. Die Temperatur = Zimmertemperatur, d. h. 16—18 ° Celsius.

2. Die Frösche, die ich zu meinen Untersuchungen verwendet habe, sind mittelgroße ungarische (Rana esculenta).

3. Die Menge der Flüssigkeit, die das Herz des Zirkulationssystems durchströmte, war 2 ccm.

4. Bei den flüssigen Digitalisspezialitäten habe ich immer die nötige Menge auf dem Wasserbade abdampfen lassen, den Rückstand in Ringerlösung aufgelöst und die nötige Verdünnung hergestellt.

5. Bei meinen ersten Versuchen mit Folia Digitalis titrata von Caesar & Loretz, V. = 4, 1913, habe ich die kleinste Dose als Infus festgestellt, die imstande ist, den Ventrikel des Zirkulationssystems in systolischen Stillstand zu bringen. Diese

entspricht einer Froschherzeinheit (F. H. E.). Die Wirkung dieser F. H. E. ist zustande gekommen in 14—19 Minuten.

Die übrigen Versuche sind in folgender Weise angestellt. Ich versuchte in einer steigenden Konzentration des Herzmittels, dessen physiologische Wirkung mir unbekannt ist, das Herz in 14—19 Minuten zum systolischen Stillstand zu bringen. Die Menge des Herzmittels, die das erzielt, gleicht in ihrer Wirkung der Wirkung des 0,02 Foliae Digitalis als Infus; z. B. wäre 1 g Foliae Digitalis als Infus = 50 F. H. E.

Zuerst wollte ich vergleichende Versuche anstellen, um zu den Ergebnissen zu gelangen, ob die 99 % Tinktur stärker wirkt als die 70 %, wie es behauptet worden ist von Dr. Ed. Weis (Das österreichische Sanitätswesen, Beilage zu Nr. 22 vom 30. Mai 1912): die Wirkung der 99 % Tinktur sei ungefähr zweimal stärker als die 70 %.

In meinen Versuchen habe ich das Gegenteil feststellen können. Meine Versuche ergaben, daß die 70 % Tinktur ohne Zweifel eine stärkere Wirkung erzielt, sogar sie ist zweimal stärker als die 99 % Tinktur.

Uebersicht über den angegebenen und gefundenen Wirkungswert der untersuchten Präparate.

Präparat	Angabe	Befund Dosis die I. F. H. E. entsprechen
Folia Digit. Titrata 1913 V = 4 Infus.		
99 % kalte Tinktur		0,02
99 % heiße „		0,016
70 % kalte „	nach E. Weiß	0,014
	schwächer als 99 %	0,006
Folia Digit. Infus.		
Harzer 1913 XX		0,02
„ „ XVI		0,018
„ 1912		0,025
Thüringer 1912 heiße Tinkt. 99 %		0,018
Harzer 1913 XX		0,014
„ „ XVI		0,013
„ 1912		0,018
Thüringer 1912		0,012
Digalen 1 ccm enthält 0,0003 g	gleich Digitoxin Merck	0,5 ccm Digalen od.
Digitoxin Solub. Cloetta		0,00015 Digitoxin Cloetta
Digitoxin Merck		0,00004
Digitalis dialysat. Golag titr.	V = 5	0,04 grm.
Digitalisatum Burger	1 g = 0,15 g F. D. T. Infus.	0,3 ccm
Digipuratum Knolle		
1 cm^3 = 1 Digipurat.	1 ccm = 0,1 F. D. T.	0,2 ccm

Lebenslauf.

Ich, Mohammed Salem, bin am 7. Januar 1888 in Alexandria als Sohn des verstorbenen Ingenieurs Salem Abdelnabi geboren.

Ich besuchte bis 1906 das Gymnasium zu Kairo. Von 1906—1909 studierte ich in England Medizin. Im Jahre 1909 wurde ich in der Mediz. Fakultät der Universität Berlin immatrikuliert und bestand hier die ärztliche Prüfung am 14. August 1914.